

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-149508

(43)Date of publication of application : 27.05.2004

(51)Int.Cl.

A61K 31/045  
A61K 9/06  
A61K 9/08  
A61K 9/107  
A61K 9/12  
A61K 31/137  
A61P 31/10  
A61P 43/00

(21)Application number : 2003-056459

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 04.03.2003

(72)Inventor : KONDO TATSUHIRO  
TAKAGI IKUO  
NAKAYAMA MASATO  
TORIZUMI YASUHIRO

(30)Priority

Priority number : 2002062910  
2002259798

Priority date : 08.03.2002  
05.09.2002

Priority country : JP

JP

(54) COMPOSITION HAVING INCREASED ANTIMYCOTIC ACTIVITY AND METHOD FOR  
INCREASING ANTIMYCOTIC ACTIVITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a composition containing an allylamine-type antimycotic agent and menthol and having increased antimycotic activity and provide a method for increasing the antimycotic activity of an allylamine-type antimycotic agent.

SOLUTION: The composition having increased antimycotic activity contains an allylamine-type antimycotic agent and menthol. The allylamine-type antimycotic agent is preferably terbinafine or naftifine. More preferably, the allylamine-type antimycotic agent is terbinafine.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-149508

(P2004-149508A)

(43) 公開日 平成16年5月27日(2004.5.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/045	A 6 1 K 31/045	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/107	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-56459 (P2003-56459)	(71) 出願人	000001856
(22) 出願日	平成15年3月4日 (2003.3.4)		三共株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2002-62910 (P2002-62910)		東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(32) 優先日	平成14年3月8日 (2002.3.8)	(74) 代理人	100081400
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 大野 彰夫
(31) 優先権主張番号	特願2002-259798 (P2002-259798)	(74) 代理人	100092716
(32) 優先日	平成14年9月5日 (2002.9.5)		弁理士 中田 ▲やす▼雄
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100115750
			弁理士 矢口 敏昭
		(74) 代理人	100119622
			弁理士 金原 玲子
		(72) 発明者	近藤 達仁
			東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
			三共株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗真菌活性増強型組成物及び抗真菌活性増強方法

(57) 【要約】

【課題】

アリルアミン系抗真菌剤の活性を増強する。

【解決手段】

アリルアミン系抗真菌剤とメントールを配合した抗真菌活性増強型組成物及びアリルアミン系抗真菌剤にメントールを配合する抗真菌活性増強方法。

【選択図】 なし。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

アリルアミン系抗真菌剤とメントールを含有する抗真菌活性増強型組成物。

## 【請求項2】

アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビン又はナフチフィンである、請求項1記載の抗真菌活性増強型組成物。

## 【請求項3】

アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビンである、請求項1記載の抗真菌活性増強型組成物。

## 【請求項4】

皮膚真菌症に用いることを特徴とする、請求項1乃至3から選ばれるひとつの請求項に記載された抗真菌活性増強型組成物。

## 【請求項5】

皮膚に適用することを特徴とする、請求項1乃至3から選ばれるひとつの請求項に記載された抗真菌活性増強型組成物。

## 【請求項6】

液剤、軟膏、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、スプレー剤であることを特徴とする、請求項1乃至3から選ばれるひとつの請求項に記載された抗真菌活性増強型組成物。

## 【請求項7】

メントールを含有することを特徴とする、アリルアミン系抗真菌剤の抗真菌活性増強方法

## 【請求項8】

アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビン又はナフチフィンである、請求項7記載の抗真菌活性増強方法。

## 【請求項9】

アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビンである、請求項7記載の抗真菌活性増強方法

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、アリルアミン系抗真菌剤とメントールを含有する抗真菌活性増強型組成物、及び、メントールを含有することを特徴とする、アリルアミン系抗真菌剤の抗真菌活性増強方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

現在の抗真菌剤の種類は、1)チオカルバメート系、2)イミダゾール系、3)アリルアミン系、4)モルフィリン系、の4系統におおよそ分類される。

## 【0003】

アリルアミン系の抗真菌薬としては、例えばテルフィナビン又はナフチフィンが挙げられる。

## 【0004】

アリルアミン系抗真菌剤について、その配合剤又は併用剤についての公知の事実としては、例えば以下のものが挙げられる。

1)アゾール耐性真菌に対し、テルビナフィンと、フルコナゾール及び／又はイトラコナゾールの組合せ剤が抗菌活性を有すること（例えば特許文献1参照）、

2)アリルアミン系抗真菌剤とトリアゾール系抗真菌剤との併用により、低濃度で顕著な抗菌活性が発現すること（例えば特許文献2参照）、

3)アリルアミン系抗真菌剤とイミダゾール系抗真菌剤との併用により、低濃度で顕著な抗菌活性が発現すること（例えば特許文献3参照）、

といった、2種の抗真菌剤の併用により有用性を高めたものがあり、また、

10

20

30

40

50

4) 角質親和性の高い抗真菌剤に、クロタミトン等を配合すると抗真菌剤の角質浸透性・貯留性が高まること(例えば特許文献4及び特許文献5参照)が知られている。

【0005】

【特許文献1】

特表平11-504931号公報(表1乃至表3)

【特許文献2】

特開平3-38521号公報(表3及び表4)

【特許文献3】

特開平3-38522号公報(表5乃至表14)

【特許文献4】

特許第3081766号公報(表1)

【特許文献5】

米国特許第6017920号明細書(Table 1)

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、アリルアミン系抗真菌剤に併用可能な種々の医薬及び添加剤につき鋭意検討した。その結果、アリルアミン系抗真菌剤に、メントールを併用すれば、抗真菌活性が増強することを見出して、本発明を完成させた。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

- (1) アリルアミン系抗真菌剤とメントールを含有する抗真菌活性増強型組成物、
- (2) アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビン又はナフチフィンである、(1)記載の抗真菌活性増強型組成物、
- (3) アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビンである、(1)記載の抗真菌活性増強型組成物、
- (4) 皮膚真菌症に用いることを特徴とする、(1)乃至(3)から選ばれるひとつに記載された抗真菌活性増強型組成物、
- (5) 皮膚に適用することを特徴とする、(1)乃至(3)から選ばれるひとつに記載された抗真菌活性増強型組成物、
- (6) 液剤、軟膏、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、スプレー剤であることを特徴とする、(1)乃至(3)から選ばれるひとつに記載された抗真菌活性増強型組成物、
- (7) メントールを含有することを特徴とする、アリルアミン系抗真菌剤の抗真菌活性増強方法、
- (8) アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビン又はナフチフィンである、(7)記載の抗真菌活性増強方法、又は、
- (9) アリルアミン系抗真菌剤が、テルフィナビンである、(7)記載の抗真菌活性増強方法である。

【0008】

本発明において、テルビナフィンとは、テルビナフィンまたは塩酸テルビナフィン等のテルビナフィンの塩をしめす。

【0009】

本発明において、ナフチフィンとは、ナフチフィンまたは塩酸ナフチフィン等のナフチフィンの塩をしめす。

【0010】

本発明において、メントールとは、L-メントール又はDL-メントールをしめす。

【0011】

【発明の実施の形態】

塩酸テルビナフィンは、Derivados Quimicos S. A. (スペイン)等から入手でき、塩酸ナフチフィンは、Merz Pharmaceutical (ドイツ)

ツ)等から入手できる。

また、Ｌ－メントールは日本薬局方に収載されており容易に入手できる。

#### 【0012】

本発明の組成物中に含有される、アリルアミン系抗真菌剤の重量％は通常、0.1乃至10％であり、好適には、0.5乃至8％であり、メントールの重量％は通常、0.001乃至50％であり、好適には、0.01乃至20％である。

#### 【0013】

本発明において、上記成分の他、必要に応じて他系統の抗真菌剤、角質軟化剤、殺菌剤、防腐剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症薬、局所麻酔剤、生薬などを本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

#### 【0014】

本発明の組成物の具体的な剤形としては、例えば、液剤、軟膏、クリーム、ローション、ゲル剤、貼付剤、粉剤、スプレー剤等をあげることができ、各剤形に適した添加剤や基材を適宜使用し、日本薬局方等に記載された通常の方法に従い、製造することができる。

#### 【0015】

##### 【実施例】

以下に、実施例等を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

##### 実施例1 軟膏剤

##### (1) 成分

#### 【0016】

##### 【表1】

成分	配合量g
塩酸テルピナフィン	1
Ｌ－メントール	5
ヒマシ油	5
軟質無水ケイ酸	2
白色ワセリン	40
ゲル化炭化水素	残量
合計	100g

##### (2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「軟膏剤」の項に準じて軟膏剤を製した後、気密容器に充てんして軟膏剤を製する。

##### 実施例2 液剤

##### (1) 成分

#### 【0017】

##### 【表2】

成分	配合量g
塩酸テルピナフィン	1
Ｌ－メントール	5
サリチル酸エチレングリコール	10
変性アルコール	残量
合計	100g

## (2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「液剤」の項に準じて液剤を製する。実施例3

## クリーム剤

## (1) 成分

【0018】

【表3】

成分	配合量g
塩酸テルピナフィン	1
レーメントール	3
ミリスチン酸イソプロピル	9
プロピレングリコール	6
グリセリン脂肪酸エステル	12
ステアリン酸ポリオキシエステル40	5
精製水	残量
合計	100g

10

20

## (2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「軟膏剤」の項に準じてクリーム剤を製した後、気密容器に充てんしてクリーム剤を製する。

## 実施例4 ゲル剤

## (1) 成分

【0019】

【表4】

成分	配合量g
塩酸テルピナフィン	1
レーメントール	5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2
ポリエチレングリコール400	10
4%カルボキシビニルポリマ水溶液	25
変性アルコール	残量
合計	100g

30

40

## (2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「軟膏剤」の項に準じてゲル剤を製した後、気密容器に充てんしてゲル剤を製する。

## 試験例 抗真菌活性

## (1) 被験物質

塩酸テルピナフィンはジメチルスルホキシド、レーメントールはエタノールで溶解し、各溶媒を用い2倍希釈系列を調製した。

## (2) 測定方法

薬剤感受性測定方法は、日本医真菌学会標準化委員会提案微量液体希釈法（日本医真菌学会雑誌 Vol. 40, 1999 P. 239-257）にて行った。

【0020】

50



上記2倍希釈系列の各被験物質を、RPMI1640 (GIBCO BRL製) にmorpholinepropanesulfonic acid (MOPS) (ナカライテスク製) を0.165 (mol/L) となるように添加したMOPS-RPMI1640培地に添加し、目的濃度となるように希釈した。なお、溶媒の最終濃度は1%未満とした。

#### 【0021】

対銀菌株として白 菌標準株 (*Trichophyton rubrum* IFM45626 及び *Trichophyton rubrum* IF05807) 及び臨床分離株 (*Trichophyton menta* *tr* *oph* *tes* 臨床分離株5 及び *Trichophyton menta* *tr* *oph* *tes* 臨床分離株6) を用い、菌量が約  $10^5$  /mL となるように測定用培地に接種後、酸化還元試薬 Alamar Blue<sup>TM</sup> 液 (和光純薬) を10% となるように添加した。なお、培養は27℃、高湿度条件下で実施した。

10

#### 【0022】

Alamar Blue による色調変化を目視により判定した。すなわち、発育コントロールが明らかに赤変した時点で判定し、陰性コントロールと同様の青色または青色を帯びた色調を示すウエルのうちの最小濃度をMIC (最大発育阻止濃度) とした。

#### (4) 試験結果

白 菌標準株 *Trichophyton rubrum* IFM45626 及び IF05807 に対する、塩酸テルビナフィンと L-メントールの各単剤および組合せにおけるMIC ( $\mu$ g/mL) 値の結果を表5~6に示す。

20

#### 【0023】

【表5】白 菌標準株 *Trichophyton rubrum* IFM45626 の結果

成分名	単剤MIC	L-メントール併用時MIC
塩酸テルビナフィン	0.015	0.008
L-メントール	>128	

#### 【0024】

【表6】白 菌標準株 *Trichophyton rubrum* IF05807 の結果

30

成分名	単剤MIC	L-メントール併用時MIC
塩酸テルビナフィン	0.015	0.008
L-メントール	>128	

白 菌 *Trichophyton menta* *tr* *oph* *tes* 臨床分離株5 及び6 に対する、塩酸テルビナフィンと L-メントールの各単剤および組合せにおけるMIC ( $\mu$ g/mL) 値の結果を表7~8に示す。

#### 【0025】

【表7】白 菌 *Trichophyton menta* *tr* *oph* *tes* 臨床分離株5 の結果

40

成分名	単剤MIC	L-メントール併用時MIC
塩酸テルビナフィン	0.004	0.002
L-メントール	>128	

#### 【0026】

【表8】白 菌 *Trichophyton menta* *tr* *oph* *tes* 臨床分離株6 の結果

成分名	単剤MIC	L-メントール併用時MIC
-----	-------	---------------

50

---

塩酸テルビナフィン	0.004	0.002
メントール	>128	

---

以上、塩酸テルビナフィンとメントールを組み合わせることにより、抗真菌活性が増強した。

【0027】

【発明の効果】

本発明のアリルアミン系抗真菌剤とメントールを併用することにより、アリルアミン系抗真菌剤の抗真菌活性を増強することが出来る。



フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/137

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 高木 郁夫

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内

(72)発明者 中山 正人

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内

(72)発明者 島住 保博

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA12 AA16 AA24 BB31 CC31 DD29 DD34

DD37 DD38 DD45 DD46 EE09 EE23 EE32 EE53

4C206 AA01 CA13 FA08 MA02 MA04 MA33 MA37 MA48 MA83 NA05

XB35 XC75